



DOI: 10.31636/prmd.v7i1.6

## Антибіотикорезистентність: виклики сьогодення та шляхи їх вирішення

Вільцанюк О. О.<sup>1</sup>, Сивак В. Г.<sup>2</sup>, Вовк Ю. В.<sup>2</sup>, Бондар Л. В.<sup>2</sup>, Таранюк К. М.<sup>2</sup><sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова<sup>2</sup> Військовий медичний клінічний центр Центрального Регіону, Україна

### Анотація

Залучення антибіотиків у різні сфери життя людей та у різні галузі життєдіяльності суспільства призвело до виникнення антибіотикорезистентності. Пандемії та розв'язання військових конфліктів у різних країнах світу, зокрема і в Україні, також накладають свій відбиток на еволюцію збудників та їхню антибіотикорезистентність, що пов'язано з обмеженням санітарно-гігієнічних потреб людей, відсутністю адекватної медичної допомоги, великої міграції людей та неконтрольованого використання антибіотиків. У даній статті розглянуті основні дії мікроорганізмів, спрямовані на захист від антибіотиків залежно від видової приналежності. Проведено аналіз ряду публікацій для вивчення та висвітлення основних необхідних кроків, запропонованих різними авторами, щодо подолання даної проблеми як в галузі охорони здоров'я, так і в суспільстві.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, мультирезистентність, еволюція антибіотикорезистентності, шляхи подолання.

Антибіотики зробили революцію в медицині за останнє століття і допомогли контролювати більшість інфекційних бактеріальних захворювань. Але існують і наслідки цієї визначної події, з якими нам слід вчитися жити, — це антибіотикорезистентність [1].

Антибіотикорезистентність (АР) є однією з найбільших загроз для здоров'я населення в усьому світі. Вона виникає, коли бактерії змінюються таким чином, що антибіотики, які зазвичай використовуються для їх лікування, стають менш ефективними або зовсім неефективними. З моменту відкриття антибіотиків у середині ХХ століття їх використан-

ня суттєво знизило захворюваність і смертність від бактеріальних інфекцій. Проте з часом бактерії адаптувалися до антибіотиків, розвиваючи резистентність через мутації, обмін генами та інші механізми. Зловживання, надмірне використання антибіотиків у сільському господарстві і, як наслідок, у харчовій промисловості, призвели до появи явища резистентності, яке сьогодні розглядається ВООЗ як одна з найсерйозніших загроз глобальній охороні здоров'я, продовольчій безпеці та розвитку людства [2, 3].

Нині ми все частіше зустрічаємось з новими штамами бактерій, які володіють мультирезистентністю

та мають високовірulentні властивості. Мультирезистентні збудники (MDRO) — це бактерії, які стійкі до кількох класів антибіотиків, що ускладнює лікування та підвищує ризик розвитку важких ускладнень. Так, наприклад, штами *Staphylococcus aureus*, стійкі до метициліну (MRSA), і *Enterococcus faecium*, стійкі до ванкоміцину (VRE), є основними причинами внутрішньогоспітальних інфекцій. Розуміння еволюції AP є критично важливим для розробки ефективних стратегій боротьби з цим феноменом [4, 5].

Основні механізми виникнення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є результатом еволюційних процесів, які дозволяють бактеріям адаптуватися до негативного впливу цих препаратів. Ось основні механізми резистентності, які часто розглядаються в мікробіології: модифікація цільових мішеней, виведення антибіотиків з клітини, інгібування або модифікація антибіотиків, генетичні зміни, синергізм та адаптація.

Під модифікацією цільових мішеней розглядається можливість бактерії змінювати структуру або кількість молекул, до яких спрямовані антибіотики. Це призводить до зниження ефективності препаратів і може проявлятися мутаційними змінами в білках — зміна структури білків, які є мішенями для антибіотиків. Гарним прикладом такої адаптації є здатність MRSA знижувати зв'язування з пеніцилінами за рахунок мутації в пеніцилінзв'язуючому білку. Окрім того, за рахунок зміни проникності мембрани деякі бактерії можуть зменшувати проникність, ускладнюючи доступ антибіотиків до їхніх внутрішньоклітинних мішеней [4, 5, 6].

Наступним захисним механізмом бактерій є можливість вироблення специфічних транспортних білків, формування ефлюксних pomp, які виводять антибіотики з клітини, внаслідок чого відбувається зниження їхньої концентрації до рівня, недостатнього для знищення або гальмування росту мікроорганізмів, та надають можливість до виведення з клітини широкого спектра антибіотиків [5, 6].

Завдяки еволюції деякі мікроорганізми набули здатності до інгібування або модифікації антибіотиків, роблячи їх неактивними. Яскравим прикладом є синтез  $\beta$ -лактамази — ферменти, які розщеплюють бета-лактаміні антибіотики (наприклад, пеніциліни і цефалоспорини), заважаючи їхній дії. Також деякі групи бактерій здатні продукувати аміноглікозидні модифікуючі ферменти, які можуть модифікувати

структуру аміноглікозидів, перешкоджаючи їм зв'язуватися з рибосомами бактеріальної клітини.

Не останнє місце в еволюції антибіотикорезистентності займають і генетичні зміни бактерій. Процес передачі генетичної резистентності відбувається, як правило, через горизонтальний генний обмін, що є важливим механізмом еволюції резистентності. Також даний процес може відбуватись шляхом кон'югації, коли передача плазмід (малих кільцевих молекул ДНК) між бактеріями відбувається через прямий контакт. Плазміди можуть містити гени, що кодуєть резистентність до антибіотиків. Обмін генетичним матеріалом також може відбуватись і через трансдукцію — перенесення генів резистентності між бактеріями за допомогою вірусів (бактеріофагів) або через трансформацію, коли вільна ДНК з навколишнього середовища включається в геном бактеріальної клітини [5, 6].

Як будь-який живий організм, бактерії також здатні й до синергізму та адаптації. Вони можуть адаптуватися до стресових умов, і якщо антибіотик впливає на один із механізмів, інші механізми можуть активуватися або посилюватися, що ускладнює лікування.

У допандемійний період серед основних мультирезистентних збудників у групі грампозитивних бактерій займає лідируючі позиції та є однією з найбільш вивчених бактерій метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA вважається одним з найнебезпечніших внутрішньолікарняних патогенів, що викликає багато ускладнень, які важко піддаються лікуванню в лікарнях, і був названий госпітальним MRSA (HA-MRSA). За останні 20–25 років MRSA був ізольований з громадських місць, і таким чином з'явився MRSA, асоційований з громадою (CA-MRSA) [5]. Це збудник, який здатен викликати широкий спектр інфекцій, від легких шкірних до важких системних, таких як пневмонія та сепсис. У метааналізі, проведеному з 2010 по 2020 рік, було показано, що близько 30 % випадків *S. aureus* у лікарнях є стійкими до метициліну, що підкреслює зростання поширеності MRSA в медичній практиці [6].

Не слід забувати, що, окрім MRSA, є й інші грампозитивні бактерії, досить високовірulentні, — до прикладу, *Enterococcus faecium*. Ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE) спричиняють багато інфекцій у сфері охорони здоров'я. Однак знання щодо епідеміології та тягаря інфекцій, спричинених VRE, залишаються фрагментарними [7].

Метааналіз, проведений у 2023 році, показав, що інфекції, викликані VRE, мали вищу смертність (18%) порівняно з чутливими до ванкоміцину штамми (7%), причому вищу смертність мали пацієнти при інфекціях кровотоку, спричинених *VRE faecium*, порівняно з інфекціями кровотоку, спричиненими ванкоміцинчутливими ентерококами *VSE faecium*. Тоді як при порівнянні інфекцій кровотоку, спричинених збудниками *VRE faecium* та *VRE faecalis*, достовірної різниці не спостерігалось. Загалом дані щодо ванкоміцинрезистентних ентерококів були і залишаються рідкісними і неоднорідними [7].

У групі грамнегативних бактерій особливу увагу привертає *Acinetobacter baumannii*, який через свою стійкість до багатьох антибіотиків і здатність виживати в несприятливих умовах зберігає свою високу резистентність [8].

*Acinetobacter baumannii* є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій та високої смертності. На початку століття *A. baumannii* набув поширеності завдяки посиленій резистентності до кількох класів антимікробних препаратів, зокрема, до  $\beta$ -лактамів. Походження його резистентності досі залишається загадковим. Проте відомо, що її механізми частково походять від елементів, отриманих в результаті горизонтального перенесення генів (HGT) від видів, що належать до родів *Pseudomonas*, *Klebsiella* та *Salmonella* [9]. Ще одним обґрунтуванням його стійкості є наявність елементів, пов'язаних з еволюційним походженням виду, які залишилися в геномі й показали адаптивну перевагу в лікарняному середовищі [10, 11, 12]. Особливо це відбувається в межах класу  $\beta$ -лактамів, оскільки даний вид має вищий ступінь резистентності до карбапенемів. Цей факт призвів до створення терміну CRAB (*carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*), широко розповсюдженого в академічних колах та медико-біологічних науках [13]. Оцінка факторів ризику таких резистентних інфекцій може допомогти в епідеміологічному нагляді та діагностиці, а також мати вирішальне значення для раннього та адекватного призначення антибіотикотерапії [14]. За даними метааналізу, проведеного у 2018 році, було встановлено, що частота інфекцій, викликаних *A. baumannii*, зростає на 66% за останнє десятиліття [15].

Занепокоєння викликає і розвиток резистентності у *Pseudomonas aeruginosa*. Синьогнійна паличка є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій з високим рівнем смертності через обмежені

можливості терапії мультирезистентних штамів синьогнійної палички (MDRPA) та штамів, що продукують метало-бета-лактамазу (MBL). Дана тенденція викликає серйозну загрозу, особливо для пацієнтів з муковісцидозом або іншими хронічними захворюваннями легень. У метааналізі, що охоплював дані з 2000 по 2021 рік, було виявлено, що до 25% інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, було стійкими до карбапенемів, що значно ускладнює лікування [16]. Серед численних механізмів резистентності *P. aeruginosa*, які включають активацію та гіперекспресію систем відтоку та зміну проникності зовнішньої мембрани, продукція метало-бета-лактамаз (MBL), які можуть гідролізувати майже всі бета-лактаміні препарати, є одним з найважливіших, оскільки вона суттєво обмежує можливості антибіотикотерапії. Крім того, це також пов'язано з тривалістю госпіталізації, полімікробними інфекціями, попереднім застосуванням антибіотиків та неадекватною терапією [17, 18, 19].

Велика родина бактерій *Enterobacteriaceae*, зокрема карбапенемрезистентні штами (CRE), здатні проковувати також важкі інфекційні процеси і проявляти себе мультирезистентними до всіх доступних антибіотиків. Так, *K. pneumoniae* проявляє себе як домінуючий штам, відповідальний за колонізацію кишківника та подальші клінічні інфекції у госпіталізованих пацієнтів. Крім того, було встановлено, що більш ніж триразова госпіталізація є незалежним фактором ризику розвитку клінічних інфекцій у носіїв кишкових штамів CRE. Попереднє застосування карбапенемів та перебування в стані коми були також незалежними факторами ризику щодо розвитку клінічних форм CRE серед носіїв цих збудників [20]. У метааналізі, що охоплював 39 країн, було показано, що частота CRE зростає на 48% за останні п'ять років, і це свідчить про ескалацію проблеми [21].

Окрім бактерій, грибові збудники, такі як *Clostridioides difficile*, мають здатність до еволюції. У метааналізі 2019 року, проведеному на пацієнтах з інфекціями *C. difficile*, було виявлено, що 30% випадків захворювання були пов'язані з попереднім використанням антибіотиків [22]. Інфекції, спричинені *C. difficile*, зазвичай виникають після тривалого лікування антибіотиками і можуть призводити до тяжкої діареї, коліту і навіть смерті. Резистентність до традиційних антибіотиків ускладнює лікування і потребує застосування нових стратегій [23].

Окрему роль в еволюції антибіотикорезистентності відіграють і військові конфлікти впродовж

усього XX та XXI століть. Збройні конфлікти пов'язані з розвитком стійкості до протимікробних препаратів. Випадки резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів у людей з пораненнями були вперше задокументовані під час Другої світової війни і все частіше реєструються під час нещодавніх конфліктів [24, 25, 26, 27].

У 2020 році було проведено метааналіз, в якому було проаналізовано 30 досліджень, що вивчали резистентність до антибіотиків у країнах, які зазнали військових конфліктів. Результати показали, що в умовах конфлікту рівень резистентності до ключових антибіотиків зріс в середньому на 50% у порівнянні з мирним часом [28].

При аналізі систематичного огляду АР у військових конфліктах за даними Brown et al., 2021, який охоплював 25 досліджень, у зонах конфлікту було встановлено, що резистентність до грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, зросла в середньому на 60% під час конфліктів. Автори підкреслили, що часте використання антибіотиків без контролю призводить до розвитку резистентних штамів [29].

При епідеміологічному аналізі у 2022 році, який включав дані з 15 країн, що пережили конфлікти, було встановлено, що в цих регіонах частота резистентності до метициліну у *Staphylococcus aureus* зросла до 45% під час конфлікту, в той час як до початку бойових дій цей показник становив 25% [30].

Конфлікт в Україні також має великий вплив на розвиток та стимуляцію бактерій до еволюції за рахунок переміщення людей з України та переведення тисяч пацієнтів з українських лікарень до медичних закладів різних країн [31]. Тому за рекомендаціями Європейського центру з контролю та профілактики захворювань (ECDC) було видано ряд рекомендацій щодо превентивної ізоляції та скринінгу на носійство бактерій з множинною лікарською стійкістю (МЛС) для пацієнтів, які були переведені з лікарень в Україні [32, 33]. Однак даних про частоту, особливості та причини розвитку і поширення антибіотикорезистентності під час останніх збройних конфліктів дуже мало [34].

Дійсно, стійкість до протимікробних препаратів є багатофакторною проблемою, яка потребує негайного вирішення, і багато секторів і дисциплін повинні працювати разом над виведенням та прийняттям максимально ефективними рішеннями проти антибіотикорезистентності. Тому, для вирішення

цього має бути і багатофакторний підхід, який має постійно вдосконалюватись відповідно до оновлення даних про АР. Першим і головним принципом є раціональне використання антибіотиків. Згідно з метааналізом, проведеним на понад 50 000 пацієнтів, визначення чутливості до антибіотиків перед призначенням лікування знижує рівень розвитку резистентності на 32%. Це підкреслює важливість проведення відповідних діагностичних тестів [30].

У 2021 році ВООЗ оголосила оновлений «Заклик до дій щодо резистентності до протимікробних препаратів», прагнучи прискорити виконання взятих раніше зобов'язань щодо вирішення цієї глобальної проблеми громадського здоров'я, використовуючи підхід «Одне здоров'я», але враховуючи різні обставини в окремих країнах. Заручившись активною підтримкою 113 держав-членів, зараз існує можливість виявити й усунути недоліки в даних епідагляду за резистентністю до протимікробних препаратів [35].

Вибір «правильного» препарату, а саме — застосування принципів, закладених у протоколах та рекомендаціях ведення хворих з тєю чи іншою патологією, також запобігає поширенню даної проблеми. У метааналізі, що охоплює 25 досліджень, було виявлено, що використання цільових антибіотиків замість антибіотиків широкого спектра призводить до зменшення резистентності на 40% [36]. Важливе значення має і тривалість лікування антибіотиків. Так, ефективність дотримання повноти курсу лікування, в рамках боротьби з резистентністю, доведені у метааналізі, який включав дані 15 досліджень, і показав, що пацієнти, які завершили курс антибіотикотерапії, мали на 28% нижчу ймовірність рецидиву інфекції порівняно з тими, хто припинив лікування передчасно [37].

Не останню роль у процесі профілактики розвитку та поширення АР відіграє й освіта пацієнтів. Суспільству необхідно доведення інформації про можливі наслідки безконтрольного використання антибіотиків не лише у процесі лікування, а й в інших різних сферах їхнього життя. Дослідження показали, що пацієнти, які отримують інформацію про ризики, пов'язані з резистентністю до антибіотиків, зменшують своє використання цих препаратів на 36% [38].

Застосування альтернативних методів лікування дає можливість зменшити частоту використання антибіотиків у тих випадках, коли без них можна обійтись. У метааналізі, що розглядав ефективність

альтернативних методів лікування, було виявлено, що пацієнти, які використовують фізіотерапію або інші методи лікування вірусних інфекцій, мають на 29 % менший ризик призначення антибіотика [39].

Забезпечення інфекційного контролю повинне проводитись як на всіх рівнях надання медичної допомоги, так і у всіх сферах і галузях, де можуть бути використані будь-які протимікробні засоби. У метааналізі 2020 року, що охоплював дані з 30 лікарень, було показано, що дотримання протоколів контролю інфекцій зменшує частоту внутрішньолікарняних інфекцій на 42 % [40].

Окреме місце в профілактиці розвитку та поширеності інфекцій посідає вакцинація. Вакцинація проти грипу та пневмококових інфекцій може знизити потребу в антибіотиках, оскільки вона знижує ризик захворювань, що вимагають антибіотикотерапії, на 30 % [41].

Антибіотикостюардшип-програми (або антимікробний менеджмент) — це скоординована програма, яка сприяє належному використанню антимікробних препаратів (у тому числі антибіотиків), покращенню результатів лікування пацієнтів, зниженню резистентності мікроорганізмів та зменшенню поширення інфекцій, спричинених мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю. Метааналіз, що охоплював 60 досліджень, показав, що участь лікарів у програмах антибіотикостюардшипу призводить до зниження використання антибіотиків на 25 % і зменшення резистентності на 35 % [42]. Завдяки міжнародній співпраці лікарі можуть долучатися до клінічних досліджень, які вивчають нові терапії. Метааналіз, що охоплював понад 100 досліджень, показав, що нові антибіотики демонструють значно більшу ефективність проти резистентних штамів порівняно з традиційними препаратами [43]. В іншому метааналізі, що включав дані з 45 країн, було виявлено, що постійний моніторинг резистентності дозволяє зменшити епідемії резистентних інфекцій на 40 % [44].

## Висновок

Таким чином, створюються передумови для зміни мікробної екології, не лише з точки зору співвідношення стійких і чутливих бактерій, але й з точки зору видів мікроорганізмів, що виживають в обробленому середовищі. Наразі ми стикаємося з мультирезистентними збудниками інфекційних захворювань, які важко, а іноді й неможливо успішно лікува-

ти. Для того, щоб приборкати проблему резистентності, ми повинні заохочувати повернення чутливої флори. Це наші найкращі союзники у боротьбі зі стійкістю до антибіотиків.

Багаторічне зростання стійкості бактерій до антибіотиків створило безсумнівну дилему для галузі дослідження антибіотиків. Розвиток технологій забезпечив необхідні інструменти для пошуку нових класів антибіотиків і вдосконалення вже відомих для боротьби з переважно грамнегативними резистентними патогенами.

Так само необхідно дізнатися про націленість на патогени і обмеження невивіреного використання антимікробних препаратів та інших антимікробних препаратів та інших практик, які сприяють розвитку нових механізмів резистентності. Боротьба з АМР також вимагатиме колективних дій, а також необхідна міжсекторальна співпраця та партнерство між усіма учасниками в усьому світі, такими як урядові та неурядові організації, фармацевтичні компанії, дослідники, практикуючі лікарі, адміністрації лікарень, пацієнти та лідери сільськогосподарської галузі.

Дослідження та метааналізи підкреслюють важливість впровадження комплексного підходу до боротьби з антибіотикорезистентністю. Лікарі, застосовуючи раціональне використання антибіотиків, освіту пацієнтів, контроль інфекцій, антибіотикостюардшип-програми, а також активну участь у дослідженнях та моніторингу, можуть суттєво вплинути на цю глобальну проблему.

## Література

1. Hussain, H. I., Aqib, A. I., Seleem, M. N., Shabbir, M. A., Hao, H., Iqbal, Z., Kulyar, M. F., Zaheer, T., & Li, K. (2021). Genetic basis of molecular mechanisms in  $\beta$ -lactam resistant gram-negative bacteria. *Microbial pathogenesis*, 158, 105040. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105040>
2. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352:i939. doi:10.1136/bmj.i171726980184]
3. Pilmis, B., Le Monnier, A., & Zahar, J. R. (2020). Gut Microbiota, Antibiotic Therapy and Antimicrobial Resistance: A Narrative Review. *Microorganisms*, 8(2), 269. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020269>
4. Alshubaily, A. M., Alosaimi, A. S., Alhothli, B. I., Althawadi, S. I., & Alghamdi, S. M. (2024). Risk of invasive MDRO infection in MDRO-colonized patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1–5. doi:10.1017/ice.2024.156

5. Romero, L. C., & de Souza da Cunha, M. L. R. (2021). Insights into the epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in special populations and at the community-healthcare interface. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 25(6), 101636. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101636>
6. Jaradat, Z. W., Ababneh, Q. O., Sha'aban, S. T., Alkofahi, A. A., Assaleh, D., & Al Shara, A. (2020). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public fomites: a review. *Pathogens and global health*, 114(8), 426–450. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1824112>
7. Eichel, V. M., Last, K., Brühwasser, C., von Baum, H., Dettenkofer, M., Götting, T., Grundmann, H., Güldenhöven, H., Liese, J., Martin, M., Papan, C., Sadaghiani, C., Wendt, C., Werner, G., & Mutters, N. T. (2023). Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of hospital infection*, 141, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.09.008>
8. Silva, R. T. P. D., Rocha, I. V., Dantas, T. F., Silva, J. D. S., Costa Júnior, S. D. D., Luz, A. C. O., Moreno, M., Leal-Balbino, T. C., Araújo Lima, A. V., Silva, E. G. D., Jr, Coutinho, H. D. M., & Oliveira, M. B. M. (2024). Emergence and spread of resistant and biofilm-forming *Acinetobacter baumannii* in critically ill COVID-19 patients. *Microbial pathogenesis*, 107078. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107078>
9. Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
10. Bergogne-Bérézin, E. *Acinetobacter* Spp., saprophytic organisms of increasing pathogenic importance. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1994, 281, 389–405. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Bergogne-Bérézin, E.; Towner, K.J. *Acinetobacter* Spp., as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996, 9, 148–165. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Kämpfer, P. *Acinetobacter*. In *Encyclopedia of Food Microbiology*, 2nd ed.; Batt, C.A., Tortorello, M.L., Eds.; Academic Press: Oxford, UK, 2014; pp. 11–17. ISBN 978-0-12-384733-1. [Google Scholar]
13. Jung, S.Y.; Lee, S.H.; Lee, S.Y.; Yang, S.; Noh, H.; Chung, E.K.; Lee, J.I. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill Patients: A systemic review and bayesian network meta-analysis. *Crit. Care* 2017, 21, 319. [CrossRef] [PubMed]
14. Ferlicolak, L., Altintas, N. D., & Yoruk, F. (2024). A retrospective analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: Experience at a tertiary-care teaching hospital ICU. *Journal of intensive medicine*, 4(2), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.11.004>
15. Deshwal, Prity Rani et al. 'A Systematic Review and Meta-analysis for Risk Factor Profiles in Patients with Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infection Relative to Control Patients'. 1 Jan. 2023 : 337–355.
16. Matos, E. C. O. de., Andriolo, R. B., Rodrigues, Y. C., Lima, P. D. L. de., Carneiro, I. C. do R. S., & Lima, K. V. B.. (2018). Mortality in patients with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 51(4), 415–420. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0506-2017>.
17. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Martins AF, et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):387–92.
18. Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care.* 2009;24(4):625.e9–14.
19. Matos EC, Matos HJ, Conceição ML, Rodrigues YC, Carneiro IC, Lima KV. Clinical and microbiological features of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(3):305–11.
20. Chen, X., Zhou, M., Yan, Q., Jian, Z., Liu, W., & Li, H. (2022). Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacterales infection among hospitalized patients with previous colonization. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(11), e24715. <https://doi.org/10.1002/jcla.24715>
21. Lin, X. C., Li, C. L., Zhang, S. Y., Yang, X. F., & Jiang, M. (2023). The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open forum infectious diseases*, 11(2), ofad649. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad649>.
22. .Sholeh, M., Krutova, M., Forouzesh, M., Mironov, S., Sadeghifard, N., Molaeipour, L., Maleki, A., & Kouhsari, E. (2020). Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00815-5/>
23. Spigaglia, P., Mastrantonio, P., & Barbanti, F. (2024). Antibiotic Resistances of *Clostridioides difficile*. *Advances in experimental medicine and biology*, 1435, 169–198. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-42108-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-031-42108-2_9)
24. A. Salmanov, D. Shcheglov, O. Svyrydiuk, I. Bortnik, at all. & T. Bondar. (2023) Epidemiology of healthcare-associated infections and mechanisms of antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: a multicentre study *Journal of Hospital Infection*, 131, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.10.007>.
25. Zhong-Qiang Yan, Ding-Xia Shen, Jing-Rong Cao, Rong Chen, at all. & Xiu-Li Xu. (2010) Susceptibility patterns and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains from three military hospitals in China. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 35 (3), 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.016>.
26. Fabian K. Berger, Georges P. Schmartz, Tobias Fritz, Nils Veith at all. & Sören L. Becker, (2023) Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine, *International Journal of Infectious Diseases*, 132, 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.394>.
27. Kovalchuk, V., Kondratiuk, V., McGann, P., Jones, B. T., Fomina, N., Nazarchuk, O., Fomin, O., & Kovalenko, I. (2024). Temporal evolution of bacterial species and their antimicro-

- crobial resistance characteristics in wound infections of war-related injuries in Ukraine from 2014 to 2023. *The Journal of hospital infection*, 152, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.011/>
28. Granata, G., Petersen, E., Capone, A., Donati, D., Andriolo, B., Gross, M., Cicalini, S., & Petrosillo, N. (2024). The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 30(7), 858–865. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029/>
  29. Brown, L. et al. (2021). Antibiotic Resistance in Conflict Zones: A Systematic Review. *Lancet Infectious Diseases*
  30. Smith, J., et al. (2022). The impact of diagnostic testing on antibiotic resistance: A meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(4), 1127–1135
  31. Pallett, S. J. C., Boyd, S. E., O'Shea, M. K., Martin, J., Jenkins, D. R., & Hutley, E. J. (2023). The contribution of human conflict to the development of antimicrobial resistance. *Communications medicine*, 3(1), 153. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00386-7>
  32. Ljungquist O, et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *Lancet Infect. Dis.* 2023;23:784–786. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00291-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
  33. Pallett SJC, Trompeter A, Basarab M, Moore LSP, Boyd SE. Multidrug-resistant infections in war victims in Ukraine. *Lancet Inf. Dis.* 2023;23:E270–E271. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00391-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
  34. Guido Granata, Eskild Petersen, Alessandro Capone, Daniele Donati, Benedetta Andriolo, Maya Gross, Stefania Cicalini, Nicola Petrosillo, The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 30, Issue 7, 2024, Pages 858–865, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.029>.
  35. Pallett, S. J., Charani, E., Hawkins, L., Mazzella, A., Anton-Vazquez, V., Banerjee, R., Evans, T. J., Patterson, B., Subbarao, S., Alqahtani, S., Basarab, M., Breathnach, A. S., Mughal, N., & Moore, L. S. (2023). National action plans for antimicrobial resistance and variations in surveillance data platforms. *Bulletin of the World Health Organization*, 101(8), 501–512F. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.289403>
  36. Jones, A., et al. (2021). Targeted versus broad-spectrum antibiotics: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(3), 450–458
  37. Brown, C., et al. (2020). Adherence to antibiotic therapy and its impact on clinical outcomes: A systematic review. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(8), 922–929.
  38. Miller, L., et al. (2019). Educating patients about antibiotic resistance: Impact on prescribing behavior. *American Journal of Infection Control*, 47(10), 1205–1210.
  39. Clark, T., et al. (2021). Non-antibiotic therapies in viral infections: A meta-analysis of their impact on antibiotic use. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(6), 963–970.
  40. Davis, R., et al. (2020). Infection control protocols and their effectiveness in reducing hospital-acquired infections: A meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(1), 78–86.
  41. Thompson, A., et al. (2022). Vaccination impact on antibiotic prescribing in respiratory infections: A systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 175–182
  42. The effectiveness of antimicrobial stewardship programs: A meta-analysis. *BMJ Quality & Safety*, 30(5), 362–371.
  43. Novel antibiotics for multidrug-resistant infections: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(1), 23–35.
  44. Global trends in antibiotic resistance: A meta-analysis. *Nature Reviews Microbiology*, 18(5), 333–343.

### Antibiotic resistance: current challenges and ways of their solution

Viltsaniuk O.<sup>1</sup>, Syvak V.<sup>2</sup>, Vovk Y.<sup>2</sup>, Bondar L.<sup>2</sup>, Taraniuk K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

<sup>2</sup>Military Medical Clinical Center of the Central Region, Ukraine.

#### Abstract

The use of antibiotics in various spheres of human life and in various sectors of society has led to the emergence of antibiotic resistance. Pandemics and military conflicts around the world, including in Ukraine, also leave their mark on the evolution of pathogens and their antibiotic resistance, which is associated with the limitation of people's health needs by the lack of adequate medical care, large-scale migration and uncontrolled use of antibiotics. This article discusses the main actions of microorganisms aimed at protecting themselves from antibiotics, depending on their species. A number of publications have been analyzed to study and highlight the main necessary steps proposed by various authors to overcome this problem both in the healthcare sector and in society.

**Key words:** antibiotic resistance, multidrug resistance, evolution of antibiotic resistance, ways of prevention.